

# L'HYPOPHOSPHATASIE

A. WINCKERT (1), L. VRANKEN (2), F. BOEMER (3), J. COURTOIS (4), E. CAVALIER (5)

**RÉSUMÉ :** L'hypophosphatasie (HPP) est une pathologie héréditaire rare caractérisée par une diminution de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline (PAL). La maladie entraîne, principalement, de multiples défauts de minéralisation du squelette conduisant à des fragilités osseuses, qui s'exprimeront à des degrés plus ou moins sévères et permettront de caractériser différentes formes d'HPP. Malheureusement, la prévalence de cette pathologie reste probablement sous-estimée et son diagnostic doit être pluridisciplinaire, en prenant en compte les dosages biochimiques, l'histoire clinique du patient ainsi que des iconographies radiologiques. C'est donc dans une optique de diagnostic que nous avons réalisé un screening rétrospectif au sein du laboratoire de chimie clinique du CHU de Liège. Le but de cette étude était d'identifier des patients potentiellement atteints par cette pathologie sur base de leurs dosages biochimiques et d'une clinique évocatrice afin de proposer un dépistage génétique. Malheureusement, aucun cas n'a pu être formellement identifié, ce qui témoigne de la difficulté d'établir un diagnostic des formes légères rencontrées et ce, principalement chez l'adulte.

**MOTS-CLÉS :** *Hypophosphatasie - Phosphatase alcaline - Fragilité osseuse - Hypominéralisation - Asfotase alfa*

## HYPOPHOSPHATASIA

**SUMMARY :** Hypophosphatasia (HPP) is a rare genetic disorder characterized by the diminution of the enzymatic activity of the alkaline phosphatase (ALP). The disease mainly involves multiple defects of the mineralization of the skeleton including bone fragilities. It will be expressed to varying degrees of severity and will allow to characterize different forms of HPP. Unfortunately, the prevalence of this pathology remains probably underestimated and its diagnosis must be multidisciplinary by taking into account the biochemical assays, the clinical history as well as the radiological imaging. So, in the approach of this diagnosis, a retrospective screening was carried out by the clinical chemistry department of the CHU of Liège. The aim of this study is to potentially identify the affected patients on the basis of their biochemical assays and their anamnesis in order to propose a genetic screening. Unfortunately, no case could be formally identified, which testifies the difficulty to establish a diagnosis of the slight forms encountered mainly in the adults.

**KEYWORDS :** *Hypophosphatasia - Alkaline phosphatase - Bone fragilities - Hypomineralization - Asfotase alfa*

## GÉNÉRALITÉS

L'hypophosphatasie (HPP) est un désordre métabolique héréditaire extrêmement rare, qui se caractérise par une activité anormalement basse de la phosphatase alcaline (PAL) et, plus précisément, de son isoenzyme nommée TNSALP (Tissue Non Specific Isoenzyme of Alkaline Phosphatase, isoenzyme de la phosphatase alcaline aspécifique); cette forme est non spécifique d'un organe particulier et se retrouve au niveau des dents, des reins, du cerveau et de l'os (1). La pathologie provient de la mutation du gène ALPL (ALkaline Phosphatase Liver type) codant pour la TNSALP. De cette déficience, résultera un défaut de minéralisation du squelette conduisant à une fragilité osseuse qui se traduira cliniquement par un rachitisme chez le nourrisson et l'enfant et par de l'ostéomalacie ainsi que des fragilités de

la denture chez l'adulte. Notons que la maladie est à transmission dominante ou récessive, dénotant la faible corrélation entre génotype et phénotype. Actuellement, plus de 340 mutations associées à une HPP ont déjà été décrites (2).

Il existe différentes formes de la maladie qui se caractérisent en fonction de l'âge d'apparition des symptômes et de leur sévérité. On distingue des formes plus modérées (odontohypophosphatasie), rencontrées chez l'adulte (Tableau I), et des formes plus sévères (parfois létales *in utero*), retrouvées principalement chez le sujet jeune. La fréquence de l'HPP est estimée en Europe à 1/297.000 (3). Néanmoins, étant donné que le diagnostic des formes modérées est difficile, la prévalence semble donc très largement sous-estimée.

## MÉCANISMES

La physiopathologie repose, essentiellement, sur l'accumulation de différents substrats de la TNSALP. En effet, une activité subnormale de l'enzyme va entraîner une accumulation de trois composés phosphatés : la phosphoéthanolamine (PEA), le pyrophosphate inorganique (PPi) et le pyridoxal 5'-phosphate (PLP) (1) (Figure 1). Ceux-ci peuvent être dosés dans le Labora-

(1) Assistant, (2) Pharmacien Biologiste, service de biologie clinique, CHU de Liège, Site Notre-Dame des Bruyères, Chênée, Belgique.

(3) Pharmacien Biologiste, service de Génétique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Scientifique, (5) Chef de service, service de Chimie clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

TABLEAU I. TABLEAU COMPARATIF DES DIFFÉRENTES FORMES D'HPP EN FONCTION DES ÂGES D'APPARITION ET DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ASSOCIÉE (3, 10, 11)

FORME DE LA MALADIE	AGE	SYMPTÔMES					
Périnatale	In utero / à la naissance (forme létale)	Osseux	Musculaires	Respiratoires	Neurologiques	Articulaires	Métaboliques
		Hypominéralisation profonde du squelette, craniosténose, membres déformés, radiotransparence osseuse	/	Hypoplasie pulmonaire et insuffisance respiratoire	Convulsions	/	Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, ALP↓, néphrocalcinose
Infantile	< 6 mois		Hypotonie et douleurs musculaires				
Enfance	≥ 6 mois et < 18 ans	Rachitisme, déchaussement prématuré des dents de lait avec racine intacte, taille↓, retard de la marche, ostéopénie, fractures à répétition, anomalies radiologiques		/	/	Douleurs articulaires	ALP↓, néphrocalcinose
Adulte	≥ 18 ans	Déchaussement prématuré des dents avec racine intacte, ostéomalacie, fractures de stress					
Odonto-hypophosphatasie	Tout âge	Anomalies de la dentition	/			/	
Pseudo-hypophosphatasie	Enfance	Eléments cliniques, radiologiques, et biochimiques en faveur d’une HPP mais activité de l’ALP normale ou ↑ lors du dosage en laboratoire					

toire de Biochimie génétique du CHU de Liège, excepté le PPI, et permettent, à des degrés divers, de mettre en évidence la pathologie.

L'accumulation de PPI non converti en phosphate inorganique (Pi) au niveau de la membrane extracellulaire des ostéoblastes empêche la formation de cristaux d'hydroxyapatite. Il en résulte un défaut de la minéralisation osseuse ainsi qu'une altération des mécanismes de régulation phosphocalcique (4).

Concernant le PLP, la TNSALP déphosphoryle le PLP en pyridoxal (vitamine B6), permettant à celui-ci de traverser la barrière hémato-méningée et de pénétrer dans le système nerveux central (SNC), où il joue un rôle de coenzyme dans la synthèse du GABA. Cet excès de PLP dans l'HPP aura pour conséquence un déficit en vitamine B6 responsable de troubles neurologiques et de crises convulsives potentiellement mortelles (5).

## DIAGNOSTIC

L'HPP est très souvent sous-diagnostiquée. Ses symptômes sont fréquemment associés, à tort, à d'autres troubles comme l'ostéogénèse imparfaite, le rachitisme, l'ostéomalacie ou encore l'ostéoporose. Néanmoins, le diagnostic doit s'inscrire dans un cadre multidisciplinaire prenant en compte l'historique clinique, les atteintes physiques et les éléments radiologiques (Figure 2), à confronter avec une activité anormale de toutes les isoenzymes de la PAL (1). Le dosage sérique de l'activité de la PAL est un outil de diagnostic fourni par le laboratoire. Il s'avère, en effet, que l'HPP est la seule situation pathologique où les concentrations de PAL sont abaissées de manière systématique (PAL parfois indosable), permettant ainsi de la distinguer des autres pathologies de l'ostéogénèse pouvant être évoquées lors du diagnostic différentiel. Il semblerait aussi que des concentrations plus faibles de PAL soient

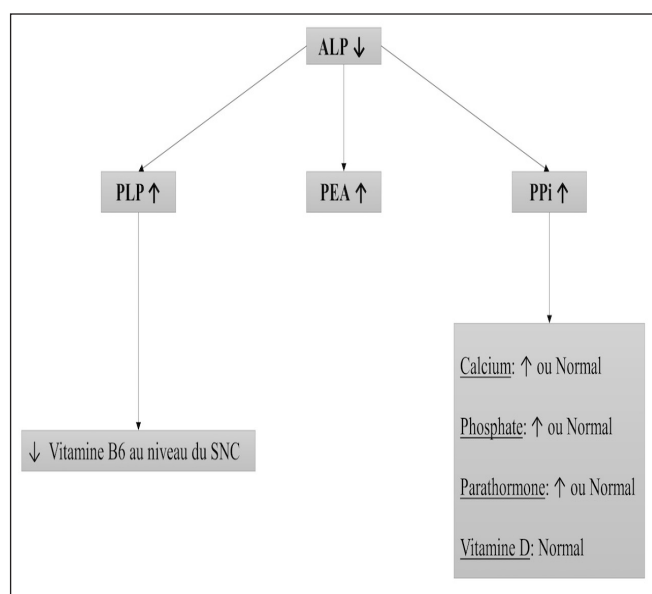


Figure 1. Troubles biochimiques liés à une diminution de l'activité de l'ALP (8, 10, 11).

corrélées à une plus grande sévérité de la maladie (6). Toutefois, des concentrations relativement basses peuvent être rencontrées dans d'autres situations telles que la dénutrition, la grossesse, l'anémie, l'hypothyroïdie, lors de certains traitements médicaux (corticoïdes ou bisphosphonates, par exemple) ou encore dans un contexte oncologique (2).

Une élévation de la PEA urinaire peut également être mesurée dans une collecte d'urine. Cette augmentation n'est, toutefois, pas pathomonique. Elle est retrouvée dans d'autres situations pathologiques où une atteinte osseuse est observée, comme dans des cas d'ostéoporose associée à une prise protéique alimentaire importante (7), mais ces situations restent rares. De plus, notons que certains patients atteints d'HPP peuvent avoir une excrétion normale de PEA (1).

En l'absence d'une supplémentation active en vitamine B6, le dosage du PLP plasmatique reste le test le plus sensible et spécifique (8). Il est à noter que la vitamine B6 est sensible à la lumière et que ce test bénéficie de conditions pré-analytiques strictes afin d'assurer un dosage fiable. En effet, il faut s'assurer que l'échantillon de sérum ou de plasma soit resté à l'abri de la lumière et ce, du prélèvement jusqu'à l'analyse (tubes ambrés ou recouverts d'aluminium). De plus, les patients déjà supplémentés en vitamine B6 doivent impérativement

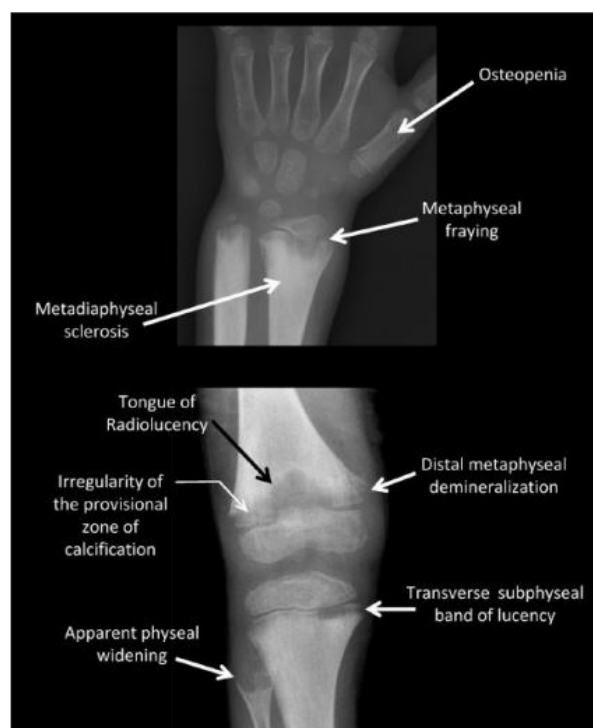


Figure 2. Imagerie osseuse caractéristique d'HPP extrait de : «*Vue d'ensemble de l'HPP, De la physiopathologie à la présentation*», Abrassart G., Alexion® 2016.

stopper la prise de celle-ci, au minimum une semaine avant le dosage. Cette analyse est, à ce jour, disponible au CHU de Liège (laboratoire de Biochimie génétique).

En ce qui concerne la génétique, l'analyse moléculaire du gène *ALPL* demeure essentielle afin de confirmer le diagnostic et de permettre un conseil génétique éclairé. Dans les cas les plus sévères d'HPP (prénatale et infantile), la présence de mutations pouvant être détectée par cette technique, est estimée à 95 % (2). Toutefois, notons que seul le laboratoire de l'Université de Gand réalise ce séquençage en Belgique. Enfin, on remarquera qu'un diagnostic prénatal (HPP sévère) est également possible par recherche de mutations au niveau du gène *ALPL* après biopsie du trophoblaste.

## TRAITEMENT

Les thérapies sont, tout d'abord, symptomatiques. Elles consistent en une prise en charge des détresses respiratoires, de l'hypercalcémie, des déformations induites par la craniosténose ou encore des carences en vitamine B6. En effet, la vitamine B6 est utilisée comme traitement des crises d'épilepsie induites par un déficit de pyridoxine dans les formes néonatales.

Il s'avère néanmoins également nécessaire de supplémenter en vitamine D et calcium en cas de carence et de maintenir une concentration de 25OHD autour de 20 ng/ml (8).

A l'heure actuelle, une thérapie enzymatique de remplacement prometteuse est néanmoins disponible. Il s'agit d'une glycoprotéine recombinante, l'«asfotase alfa» contenant le site catalytique de la TNSALP. Ce traitement est commercialisé sous le nom de Strensiq® par la firme Alexion Pharmaceuticals (12). L'administration se réalise par voie sous-cutanée à une fréquence de trois injections par semaine et ce traitement est à suivre par les patients tout au long de leur vie. Les essais réalisés chez les enfants atteints d'HPP périnatale ou infantile ont tous révélé des améliorations cliniques, radiologiques et biochimiques après cinq années de traitement. De plus, les essais cliniques réalisés sur les adultes et les adolescents se sont également révélés efficaces, illustrant un gain de mobilité significatif (9). Ce traitement prometteur n'est, toutefois, pas encore disponible à ce jour sur le marché belge.

## DÉMARCHE RÉALISÉE AU CHU DE LIÈGE

Dans le cadre de l'HPP, une démarche de diagnostic rétrospectif a été entreprise par le service de Chimie clinique du CHU du Sart-Tilman. Le but de cette étude était de réaliser un screening à partir d'un grand nombre de résultats de PAL, dans l'optique d'identifier des patients potentiellement pathologiques auxquels un dépistage génétique pourrait être proposé.

La première étape a été la répartition des valeurs par tranches d'âges et la définition des percentiles 1 et 99 (Tableau II). Au total, plus de 66.000 résultats de PAL correspondant à 41.589 patients sur une période de 8 mois furent analysés. L'étude de l'ensemble des patients en-dessous du premier percentile a conduit à la consultation de 574 dossiers à la recherche de symptômes caractéristiques comme : une chute prématurée des dents, des fractures et douleurs osseuses chez l'adulte, des malformations du squelette, des fractures et des douleurs osseuses chez l'enfant, etc. Malheureusement, en excluant toutes les autres causes liées à une baisse de l'activité de la PAL, aucun dossier ne s'est révélé intéressant et évocateur d'une éventuelle HPP. Cela s'explique notamment par le manque d'informations au sein de ces dossiers, concernant d'éventuels antécédents d'anoma-

TABEAU II. RÉPARTITION DES VALEURS PAR TRANCHES D'ÂGES ET DÉFINITION DES PERCENTILES 1 ET 99

Age	Sexe	p 1	p 99
Adultes n = 63419	M	36,3 U/L	2.470,43 U/L
	F	33,85 U/L	1.608,47 U/L
17-18 ans n = 358	M	53,4 U/L	1.209,17 U/L
	F	37 U/L	1.707,17 U/L
15-17 ans n = 455	M	59,11 U/L	4.922,65 U/L
	F	41,16 U/L	589,6 U/L
13-15 ans n = 230	M	107,14 U/L	7.609,41 U/L
	F	52,97 U/L	474,6 U/L
10-13 ans n = 186		91,87 U/L	1.009,72 U/L
1-10 ans n = 615		89,12 U/L	3.478,53 U/L
14j-1 an n = 73		106,3 U/L	3066,2 U/L

lies bucco-dentaires ou d'une prise en charge stomatologique. De plus, il s'est avéré que seulement deux tiers des dossiers contenaient des informations pertinentes permettant d'expliquer la faible concentration de PAL.

La deuxième étape a été de rechercher sur une période de quatre ans, l'ensemble des patients ayant des concentrations répétées de PAL inférieures à 20 U/L. Cette démarche a conduit à la consultation de 90 dossiers supplémentaires, sans résultat significatif.

Sur cette même période de quatre ans, nous sommes également intéressés aux patients présentant des concentrations inférieures à 40 µg/l de PALO ou BALP (Bone ALkaline Phosphatase), la forme osseuse de la PAL. Cette recherche a abouti à la consultation de 66 dossiers supplémentaires, toujours sans résultat. Il semblerait que la PALO ne soit pas intéressante au diagnostic, celle-ci pouvant être élevée même chez les patients atteints d'HPP présentant une atteinte osseuse sévère (13).

Enfin, afin de cibler des populations précises, une recherche à l'aide du SIME (Service des Informations Médico-Economiques) avec comme mot clé «hypophosphatasie» a été réalisée, toujours sur une période de quatre ans. Celle-ci a permis de retrouver un ensemble de patients ayant des consultations en rhumatologie ainsi qu'en pédiatrie pour lesquels le terme

«hypophosphatasie» était évoqué dans le dossier médical. Chez ces patients, une analyse des concentrations de PAL a également été réalisée, n'aboutissant à aucun résultat significatif malgré la consultation de 60 dossiers supplémentaires.

## CONCLUSION

Le diagnostic de l'HPP repose sur des critères à la fois biochimiques, cliniques et radiologiques. Toutefois, la mise au point reste difficile, ce qui explique, entre autres, la faible prévalence de la maladie.

Dans ce contexte, la démarche entreprise de manière rétrospective au CHU témoigne de cette difficulté d'établir un diagnostic ayant pour seule base un dosage biochimique. En effet, il aurait fallu étendre nos recherches à un minimum de plus ou moins 300.000 patients afin d'espérer un patient pathologique (pour rappel, la prévalence estimée est de 1/297.000).

Dans ce contexte, il est donc essentiel d'informer les cliniciens pouvant rencontrer ce type de pathologie, plus précisément les gynécologues, pédiatres et dentistes. En effet, l'HPP doit être envisagée dans le diagnostic différentiel de toutes les pathologies incriminant un défaut de minéralisation osseuse ou mettant en jeu des troubles significatifs de l'homéostasie phosphocalcique. Il semble également important de rappeler qu'une anamnèse clinique plus complète, en particulier au niveau odontologique, serait souhaitable, notamment chez des patients consultant en rhumatologie. Cette démarche pourrait permettre une mise en évidence plus aisée des formes adultes moins sévères et parfois plus discrètes sur le plan biochimique.

Il paraît aussi crucial pour le laboratoire, grâce à la performance des outils informatiques, de signaler la présence d'une PAL anormalement basse à répétition chez un patient donné et d'orienter vers des dosages de biochimie génétique. Dans cette optique, le laboratoire doit s'inscrire dans une démarche de conseil et de sensibilisation aux outils de diagnostic, notamment la génétique.

Enfin, nous soulignerons le fait que l'HPP est l'une des quelques maladies orphelines pour lesquelles un traitement existe et qu'il est possible, à l'heure actuelle, d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Whyte MP.— Hypophosphatasia. In, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2000, 335-336.
2. Mornet E.— The tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database. En ligne: [http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo\\_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php) - consulté le 6 août 2017.
3. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al.— A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet*, 2011, **75**, 439-445.
4. Meyer JL.— Can biological calcification occur in the presence of pyrophosphate ? *Arch Biochem Biophys*, 1984, **231**, 1-8.
5. Waymire KG, Mahuren JD, Jaje JM, et al.— Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamine B-6, *Nat Genet*, 1995, **11**, 45-51.
6. Whyte MP.— Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralisation. *Endocr Rev*, 1994, **15**, 439-461.
7. Licata A, Radfar N, Bartter F, et al.— The urinary excretion of phosphoethanolamine in diseases other than hypophosphatasia. *Am J Med*, 1978, **64**, 133-138.
8. L'hypophosphatasie, Archives de pédiatrie focus, Elsevier, Septembre 2015.
9. Whyte MP.— Hypophosphatasia : enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. *J Bone Miner Res*, 2017, 1-9.
10. Linglart A, Bioso-Duplan M.— Hypophosphatasia, *Curr Osteoporos Rep*, 2016, **14**, 95-105.
11. Audran M, Chappard D.— Hypophosphatasia : diagnosis and management. *Rev Rhum Mono*, 2007, **78**, 267-273.
12. Strensiq® (package insert). New Haven, CT : Alexion Pharmaceuticals, Inc; 2015.
13. Iqbal SJ, Davies T, Holland S.— Alkaline phosphatase isoenzymes and clinical features in hypophosphatasia, *Ann Clin Biochem*, 2000, **37**, 775-780.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr E. Cavalier, Service de Chimie Clinique, CHU de Liège Belgique.  
Email : [etienne.cavalier@chu.ulg.ac.be](mailto:etienne.cavalier@chu.ulg.ac.be)